



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Troubles digestifs révélateurs de la COVID-19 chez une patiente sous chimiothérapie pour cancer du sein au Mali

Fatoumata Matokoma Sidibe¹, Moussa Bathily¹, Bourama Diarra², Aphon Sallé Kone³, Koniba Diabate³, Moussa Konate⁴, Hamadoun Lamine Cisse⁵, Ibrehima Guindo⁶, Abdrahamane A. Kone¹, Joseph Kone⁸, Diakalia Berthe⁹, Boubacar Z. Ouattara⁸, Yacouba Fofana⁹, Aicha Sidibe¹, Abdou Aziz Akpa¹, Jean-Paul Dembele⁷, Boubacari A. Toure⁹, Adama Diakite³, Idrissa M. Diarra³, Abdoulaye C. Kone⁴, Modibo D. Soumare⁵, Daouda Minta⁷, Soungalo Dao⁷, Yacouba Toloba¹⁰, Dapa A. Diallo^{1,9}, Siaka Sidibe⁴

Reçu le 25 mai 2020

Accepté le 6 juillet 2020

Disponible sur internet le :
21 septembre 2020

1. Centre hospitalier universitaire (CHU) du Point G, service d'hématologie et d'oncologie médicale, Bamako, Mali
2. Centre de radiologie diagnostique et interventionnelle (CRDI/Royal-24), Bamako, Mali
3. Hôpital du Mali, service de radiothérapie, Bamako, Mali
4. CHU du Point G, service de radiologie et d'imagerie médicale, Bamako, Mali
5. Centre de santé de référence de la Commune III, Point Focal COVID et appui du système d'information sanitaire, Bamako, Mali
6. Institut national de santé publique (INSP), département laboratoire et recherche biomédicale, Bamako, Mali
7. CHU du Point G, centre de traitement du COVID, service des maladies infectieuses, Bamako, Mali
8. CHU du Point G, service de médecine interne, Bamako, Mali
9. Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose, Bamako, Mali
10. CHU du Point G, centre de traitement du COVID, service de pneumologie et phthisiologie, Bamako, Mali

Correspondance :

Fatoumata Matokoma Sidibe, Centre hospitalier universitaire (CHU) du Point G, service d'hématologie et d'oncologie médicale, Bamako, Mali.
fatsi_2@hotmail.com

Mots clés

Troubles digestifs
COVID-19
Cancer
Chimiothérapie
Immunodépression

■ Résumé

Les auteurs rapportent le cas d'une patiente malienne suivie pour cancer du sein métastatique au niveau osseux sous chimiothérapie chez qui le diagnostic de la COVID-19 a été posé 9 jours après le début des troubles digestifs avec survenue du décès de la patiente avant toute prise en charge de cette virose. Face au mauvais pronostic des patients atteints de cancer et de COVID-19, les auteurs insistent auprès des cliniciens sur la nécessité d'une attention particulière devant de telles associations morbides afin de trouver l'équilibre thérapeutique entre ces deux pathologies.

Keywords

Gastrointestinal symptoms
 COVID-19
 Cancer
 Chemotherapy
 Immunosuppression

Summary

Gastrointestinal symptoms revealing COVID-19 in Malian breast cancer patient undergoing chemotherapy

In this review, we report a case of a bone's metastatic breast cancer in Malian patient treated by chemotherapy in whom SRAS-COV-2's diagnosis was made 9 days after the onset gastrointestinal symptoms. Patient quickly died before any COVID-19's treatment. According to the poor outcomes of cancer patients with COVID-19, authors emphasize to an intensive attention to such patients in order to find the best therapeutic balance between the two pathologies during this pandemic.

Introduction

Le nouveau coronavirus syndrome respiratoire aigu sévère – CoronaVirus 2 (SRAS-CoV-2) responsable de la maladie infectieuse à coronavirus ou *Coronavirus Disease – 2019* (COVID-19) a été identifié en décembre 2019 à Wuhan (Chine) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1]. Il sévit actuellement sous forme de pandémie et constitue une urgence sanitaire du fait de sa forte contagiosité interhumaine et de sa propagation mondiale. Le Mali a enregistré son 1^{er} cas de COVID-19 le 25 mars 2020 chez des patients venus de l'étranger et compte 730 cas positifs pour 40 décès au 12 mai 2020 selon le ministère de la Santé et des Affaires sociales du Mali.

D'abord connue par ses manifestations cliniques à type de fièvre et de symptômes respiratoires, la maladie à COVID-19 peut être révélée par des signes extrapulmonaires. En effet, de nombreux patients se présentent initialement avec des troubles digestifs à type de diarrhées, vomissements et anorexie sans signes respiratoires [1,2]. En oncologie médicale, ces troubles digestifs sont quotidiennement rencontrés en post-chimiothérapie avec une fréquence variable selon le type de cytotoxique administré. Ceci

peut induire l'oncologue médical en erreur qui n'aura pas le réflexe de suspecter une infection à COVID-19 devant de tels symptômes, entraînant ainsi un retard diagnostique. Pourtant, tout comme les patients souffrant de certaines maladies non transmissibles (maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques, diabète), les patients atteints de cancer sont plus susceptibles de développer des formes graves de la COVID-19 par rapport à la population générale [3]. Ces patients ont un mauvais pronostic du fait de l'immunodépression causée par le cancer mais surtout par les traitements anticancéreux tels que la chimiothérapie et la chirurgie [3-5]. Si ces traitements ne peuvent être interrompus chez les patients ayant un cancer actif, il paraît indispensable de prendre des mesures spécifiques de prévention, de diagnostic précoce et de prise en charge efficace de la maladie à COVID-19.

Dans cet article, nous rapportons le cas d'une patiente malienne, immunodéprimée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1) et atteinte de cancer du sein métastatique au niveau osseux sous chimiothérapie et dont le diagnostic de maladie à COVID-19 a été posé 48 heures après son hospitalisation pour troubles digestifs.

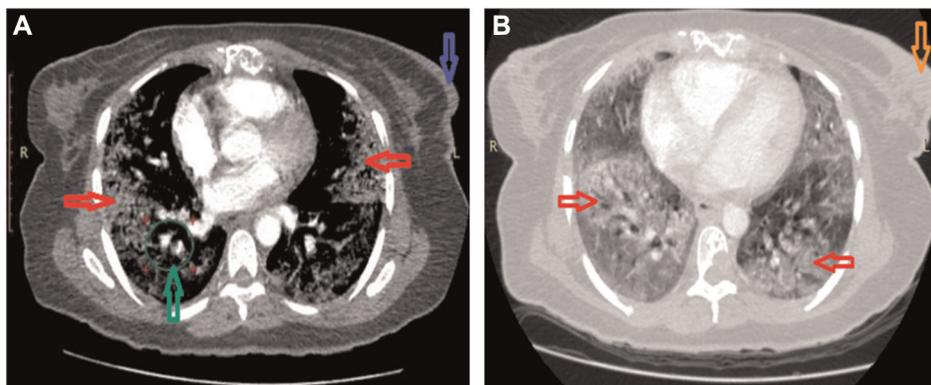


FIGURE 1

Coupes thoraciques en fenêtres médiastinale (A) et parenchymateuse (B) : condensations parenchymateuses mixtes, éparées avec bronchogramme aérique (flèches rouges), image lacunaire endoluminale dans les artères segmentaires postéro- et médio-basales droites (flèche verte), épaissement du revêtement cutané (flèche bleue) et masse tissulaire mammaire gauche d'environ 3 cm de grand axe (flèche orange)

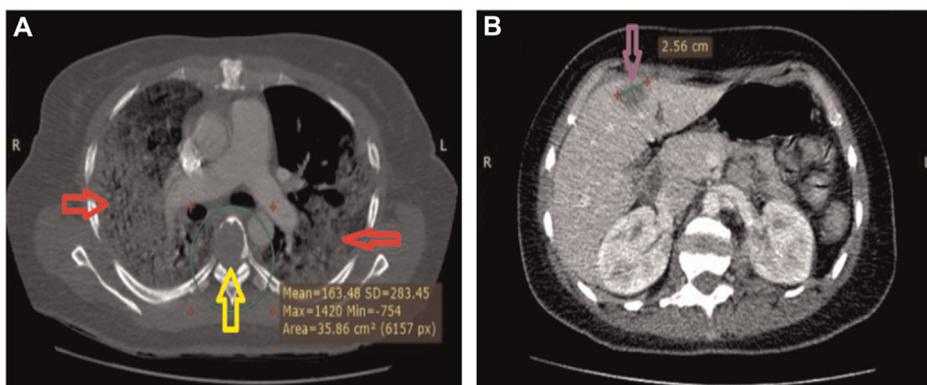


FIGURE 2

Scanner thoracique et abdominal. A. Coupe axiale à l'étage thoracique passant par la bifurcation de l'artère pulmonaire, montrant des lésions parenchymateuses pulmonaires bilatérales diffuses (flèches rouges) et une ostéolyse du corps vertébral de T6 (flèche jaune). B. Coupe axiale à l'étage abdominal passant par le hile des reins, objectivant une lésion nodulaire hypodense du segment IV du foie

Observation

Il s'agit de Mme O.D., 40 ans séropositive au VIH 1 depuis août 2019 sous lamivudine 300 mg/tenofovir 300 mg/efavirenz 600 mg. Cette patiente est suivie dans notre service depuis décembre 2019 pour prise en charge d'un carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique, de grade II de Scarff-Bloom et Richardson, luminal B, avec des métastases vertébrales ostéolytiques diffuses (T6-L5) douloureuses et une tumeur classée cT4bN0M1. À l'admission, elle avait un *performans status* (PS) selon l'OMS à 1, un taux de CD4 à 555 cellules/mm³ (valeur de référence : 500-1200) et une charge virale indétectable. La patiente a été mise sous chimiothérapie palliative par docetaxel 100 mg/m² plus acide zolédronique 4 mg tous les 21 jours. La chimiothérapie était relativement bien tolérée avec néanmoins la survenue après la troisième cure d'une asthénie, anorexie, alopecie et des vomissements grade 2 (selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0* [CTCAE v5.0]), soulagés dans les 48 heures (h) par la prise de metoclopramide. Les douleurs lombaires étaient soulagées par la prise concomitante de morphine à libération prolongée 30 mg/12 heures, à libération immédiate 10 mg/4 heures au besoin et par la gabapentine 300 mg/8 heures. Après quatre cures de chimiothérapie, la patiente a été hospitalisée le 27 avril 2020 pour des diarrhées et vomissements grade 3 du CTCAE v5.0 évoluant depuis une semaine sans fièvre et non soulagés par les antiémétiques et anti-diarrhéiques habituels. L'examen clinique retrouvait une patiente PS OMS 3, déshydratée, apyrétique à 37 °C, eupnéique à 93 %, tachycarde à 136 battements/min et normotendue à 120/90 mmHg. La fonction rénale, l'ionogramme sanguin et la numération formule sanguine étaient normaux, avec notamment une absence de neutropénie et de lymphopénie. Au bout de 48 heures d'hospitalisation, la patiente a développé une fièvre à 39 °C avec une désaturation aiguë à 64 % faisant

suspecter une pneumopathie bactérienne ou à COVID-19, une embolie pulmonaire et/ou une lymphangite carcinomateuse. Elle a été mise sous antibiothérapie empirique par ceftriaxone 2 g/24 heures en intraveineuse et enoxaparine 6000 UI/12 heures en sous-cutanée en attendant les résultats des examens complémentaires ci-dessous.

L'angioscanner thoraco-abdominopelvien (*figures 1 et 2*) a objectivé une embolie pulmonaire segmentaire basale droite, une condensation parenchymateuse pulmonaire bilatérale éparse faisant suspecter une infection communautaire ou à COVID-19 ou une lymphangite carcinomateuse vu le contexte, une lésion hépatique du segment IV du foie d'allure secondaire et des lésions ostéolytiques multiples et étagées (vertébrales, iliaques, fémorales bilatérales). La goutte épaisse, l'hémoculture, l'examen cytobactériologique des urines et la coproculture n'ont pas retrouvé de germes pathogènes. Un prélèvement oropharyngé par écouvillonnage a été réalisé chez la patiente avec l'étude microbiologique par *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) confirmant la présence des gènes *N* et *ORF1ab* du virus SRAS-COV-2 dans les 24 heures suivant le prélèvement. Ce résultat est parvenu le lendemain du décès de Mme O.D. qui n'a par conséquent pas pu bénéficier d'une prise en charge spécifique du coronavirus.

Discussion

Depuis son apparition en décembre 2019, la COVID-19 s'est rapidement propagée dans le monde entier devenant une urgence sanitaire. Au 12 mai 2020, l'OMS a enregistré 4 255 194 cas confirmés pour 291 366 décès (6,85 %) dans le monde. Tout comme les autres coronavirus, le SRAS-COV-2 est une zoonose à transmission également interhumaine par contact étroit et ou par inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors de toux ou d'éternuement. Une transmission

orofécale a été suspectée par Zhang et al. dans leur étude rétrospective rapportant la présence d'acide nucléique du SRAS-COV-2 dans les prélèvements fécaux et anaux [2,6]. Les principales manifestations cliniques de la maladie sont la fièvre, la toux, la dyspnée et la fatigue. Les céphalées, rhinorrhées, maux de gorge, douleurs thoraciques et les hémoptysies sont moins fréquents [1,2]. Les troubles gastro-intestinaux initialement décrits comme rares à type d'anorexie, de diarrhées (2 à 10,1 %), de nausées et de vomissements (1 à 3,6 %) semblent de plus en plus fréquents [1,2,7]. Pan et al. ont retrouvé dans leur étude multicentrique des signes digestifs chez 50,5 % des patients dont 6 % sans aucun symptôme respiratoire. L'anorexie représentait 78,6 %, les diarrhées 34 %, les vomissements 3,9 % et les douleurs abdominales 1,9 %. Le délai entre le début des symptômes et l'admission à l'hôpital était significativement plus long chez les patients présentant des troubles digestifs par rapport à ceux sans signes digestifs (9 versus 7,3 jours) [1]. Ce retard diagnostique était dû à l'ignorance d'une causalité entre la COVID-19 et ces manifestations digestives. Nous avons été confrontés à la même problématique chez notre patiente qui a présenté une anorexie, des diarrhées et vomissements évoluant depuis une semaine et considérés comme effets secondaires de la chimiothérapie par docetaxel. La COVID-19 n'a été suspectée et confirmée chez elle que 48 heures après son hospitalisation devant l'apparition de la fièvre et de la dyspnée. Ce cas peut ne pas être isolé en oncologie médicale du fait de la fréquence des toxicités digestives en post-chimiothérapie concernant 70–80 % des patients [8]. Ces toxicités peuvent être aiguës ou chroniques et leur intensité dépend du type, de la dose et du mécanisme d'action des cytotoxiques. En effet, la chimiothérapie ciblant toute cellule à multiplication rapide sans épargner les tissus sains, altère parmi tant d'autres les cellules épithéliales du tractus digestif et les cellules hématopoïétiques entraînant en plus des effets secondaires digestifs, des toxicités hématologiques dont l'une des plus fréquentes est l'immunodépression [4,8]. Cette immunodépression secondaire, d'une part, au cancer, et d'autre part, aux traitements anticancéreux, expose les patients à une multitude d'infections virales, bactériennes, fongiques et/ou parasitaires avec une importante morbi-mortalité [3,4]. Ceci pourrait être la raison pour laquelle, les patients atteints de cancer ont un risque accru d'être infecté par le SRAS-COV-2 et d'avoir un mauvais pronostic. Liang et al. confirment cela dans leur étude en rapportant 39 % de complications sévères de la COVID-19 (admission en réanimation, intubation, ventilation et décès) chez des patients atteints de cancers versus 8 % chez ceux sans cancer [3]. Le délai médian de survenue de ces complications était plus court (13 jours) chez les patients avec cancer versus 43 jours chez ceux sans pathologie maligne. Le risque de complications était encore plus élevé à 75 % chez les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une chirurgie dans le dernier mois versus 43 % chez ceux n'en ayant pas reçu [3]. Cela a été le cas

pour notre patiente qui a présenté une rapide détérioration de son état avec décès dans les 24 heures après apparition des symptômes respiratoires et fièvre. À noter qu'en plus du cancer et de la chimiothérapie, notre patiente présentait une troisième cause d'immunodépression liée à l'infection au VIH 1 même si son taux de CD4 à son admission dans notre unité était normal à 555 cellules/mm³.

Dans ces conditions, il est important de rappeler aux oncologues et aux praticiens intervenant dans la prise en charge de la COVID-19, qu'une attention particulière doit être portée aux patients atteints de cancer en cette période de pandémie. Il apparaît ainsi judicieux de suspecter et de rechercher une infection au SRAS-COV-2 devant toute fièvre, signes respiratoires et troubles digestifs chez ces patients malgré la fréquence de ces symptômes en oncologie surtout s'ils ne sont pas soulagés par les traitements habituels. En l'absence de dépistage systématique et de traitement standard de la COVID-19, des recommandations spécifiques doivent être appliquées aux patients atteints de cancer afin de réduire leur risque d'infection au SRAS-COV-2 et de leur assurer parallèlement une prise en charge oncologique adéquate [9,10].

Conclusion

Si la COVID-19 constitue l'urgence sanitaire actuelle et que des mesures spécifiques doivent être prises chez les patients atteints de cancer, il est primordial d'en appeler au bon sens des cliniciens afin de trouver l'équilibre dans la prise en charge de ces deux pathologies et d'éviter de tomber dans la « COVIDOPHOBIE » (la psychose de contracter cette virose lors des visites médicales). Cette « COVIDOPHOBIE » à l'inverse risquerait d'augmenter le taux de mortalité du cancer par l'anéantissement des campagnes de prévention et le retard de diagnostic et de prise en charge de cette pathologie, d'autant plus que le cancer dépasse de loin cette pandémie en termes d'incidence et de mortalité. En effet, selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), 18,1 millions de nouveaux cas de cancer auraient été diagnostiqués dans le monde en 2018 contre 4 255 194 cas de COVID-19 au 12 mai 2020 selon l'OMS avec une mortalité respective de 9,6 millions de personnes contre 291 366. L'OMS signale également qu'environ 70 % des décès par cancer surviennent dans les pays à revenu faible et intermédiaire comme les pays d'Afrique contrairement à la COVID-19 qui semble faire moins de ravages sur ce continent avec 2340 décès au 12 mai 2020 (soit 0,8 % de la mortalité mondiale). Ainsi, parallèlement à la lutte contre la COVID-19, nous devons continuer la prise en charge des cancers depuis la prévention jusqu'au traitement pour ne pas être responsable d'une recrudescence des stades péjoratifs et de la morbi-mortalité qui ne sont déjà pas négligeables.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China. *Am J Gastroenterol* 2020;14:115.
- [2] Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis* 2020;21(3):125-6.
- [3] Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
- [4] Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2009;10(6):589-97.
- [5] Li JY, Duan XF, Wang LP, Xu YJ, Huang L, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with non-small cell lung cancer. *J Immunol Res* 2014;2014:286170.
- [6] Zhang W, Du RH, Li B, Zeng X-S, Yang X-L, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):386-9.
- [7] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-13.
- [8] Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2006;33(1):106-20.
- [9] Gligorov J, Bachelot T, Pierga J-Y, Antoine E-C, Balleyguier C, et al. COVID-19 et personnes suivies pour un cancer du sein : recommandations françaises pour la pratique clinique de Nice-St Paul de Vence, en collaboration avec le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Société d'imagerie de la femme (SIFEM), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de sénologie et pathologie mammaire (SFSPM) et le French Breast Cancer Intergroup-UNICANCER (UCBG). *Bull Cancer* 2020;107(5):528-37.
- [10] Delaye M, Naoun N, Mailly-Giacchetti L. SARS-CoV-2 et cancer en France : les internes d'oncologie en première ligne. Témoignage des internes d'oncologie de deux clusters français : le Grand-Est et l'île-de-France. *Bull Cancer* 2020;107(6):633-7.